



幼少期の光で、遺伝性概日リズム障害を克服

研究成果のポイント

- ・ 遺伝性概日リズム障害である時計遺伝子 *Cryptochrome* (*Cry*) 欠損マウスの行動リズムが、幼少期の連続照明で回復する。
- ・ 幼少期の連続照明により、*Cry* 欠損マウス視交叉上核¹⁾ の概日リズムは一部回復する。
- ・ 幼少期からの連続照明が *Cry* 欠損マウスの行動リズムを制御する周期の異なる 2 つの時計のリズムを回復させるのに重要である。

研究成果の概要

睡眠・覚醒など 1 日を 1 単位として繰り返される現象を概日リズムと呼び、体内時計がこれを作り出しています。ほ乳類の体内時計中枢は脳にあり、全身に時刻情報を送っています。概日リズムを作り出している時計遺伝子のひとつである *Cryptochrome* (*Cry*) が欠損すると、授乳期の体内時計で見られた概日リズムが離乳頃には消失し、睡眠・覚醒の概日リズムが見られなくなることがわかっています。本研究では、脳が環境因子の影響を受けて発達するメカニズムに注目し、光環境が遺伝性概日リズム障害にどのように作用するかを調べました。*Cry* 欠損マウスを出生直後から離乳後 3 週間まで連続照明下で飼育した後に恒常暗に移行すると、通常の照明サイクルであれば消失するはずの行動リズムが回復することを発見しました。連続照明による概日リズム障害の抑制は成長後には認められず、幼少期の光が行動を制御する 2 つの時計のリズムを回復させ、障害を抑制するのに重要であることが明らかとなりました。

論文発表の概要

研究論文名 : Postnatal constant light compensates *Cryptochrome1* and 2 double deficiency for disruption of circadian behavioral rhythms in mice under constant dark (幼若期の連続照明が時計遺伝子 *Cryptochrome1*, 2 の欠損に伴う行動リズムの破綻を代償する)

著者 : 氏名 (所属) 小野大輔, 本間さと, 本間研一 (北海道大学大学院医学研究科)

公表雑誌 : PLOS ONE

公表日 : 日本時間 2013 年 11 月 21 日 (木) 午前 7 時 (米国東部時間 11 月 20 日 (水) 午後 5 時)

研究成果の概要

（背景）

私たちの体の中では1日を1サイクルとして様々な現象が日々繰り返し生じています。睡眠・覚醒もそのひとつで、この1日のリズムを概日リズムと呼びます。この概日リズムは脳内の視交叉上核と呼ばれる神経細胞の集団が中枢時計として働き、概日リズムを制御していることがわかっています。また、私たちの脳は生後様々な環境に暴露されることで脳内ネットワークが形成され、一つのシステムが出来上がります。しかしながら、生後の環境変化が遺伝的要因に伴う概日リズム形成にどのような影響を与えるかは明らかではありませんでした。本研究では生後発達に伴う光環境が、遺伝子変異に伴う概日リズムの破綻にどのような影響を与えるかを検証しました。

（研究手法と成果）

時計遺伝子の *Cry* 欠損マウスを生後すぐ連続照明下に母親とともに暴露し、離乳後さらに3週間連続照明を続け、その後恒常暗で飼育しました。離乳後から赤外線センサーを用いマウスの行動量を測定したところ、成獣では概日リズムが消失している *Cry* 欠損マウスの行動リズムが回復することが明らかとなりました。さらに時計遺伝子の発光レポーターマウスを用い、視交叉上核における概日リズムを調べたところ、行動リズムが回復した *Cry* 欠損マウスの中でも時計遺伝子のリズムが認められた個体とそうでない個体が存在しました。また、これら連続照明における概日リズム破綻の代償は幼若期特異的に光に暴露されることが重要で、成獣になってから光に暴露されても概日リズムは回復しないことが明らかとなりました。

（今後への期待）

本研究は、遺伝的要因における睡眠障害が幼少期の環境変化により回復する事を示した結果であり、睡眠・覚醒リズムを含めた概日リズム障害の新たな治療法の開発に結び付くことが期待できます。

なお、本研究は文部科学省 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム補助金により実施されました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 客員教授 本間 研一（ほんま けんいち）

TEL：011-706-4737 FAX：011-706-4727 E-mail：kenhonma@med.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~a10071/>

用語解説

1) 視交叉上核

視神経が交叉する視交叉の上に位置する神経細胞の集合。哺乳類における体内時計の中枢。